

Doktori értekezés tézisei

**Bazális előagyi neuropeptidek szerepe az agykérgi  
aktivációban**

Eötvös Loránd Tudományegyetem

Biológia Doktori Iskola

Vezetője: Dr. Erdei Anna, D.Sc.

Idegtudomány és Humánbiológia Doktori Program

Programvezető: Dr. Détári László, D.Sc.

**Tóth Attila**

Témavezető: Dr. Détári László, D.Sc.

ELTE Élettani és Neurobiológiai Tanszék

Budapest

2008

## 1. Bevezetés

Az alvás-ébrenlét váltakozása egyike a legalapvetőbb biológiai ritmusoknak. Bár az alvás pontos funkciója ismeretlen, nélkülözhetetlen funkcióit jelzi, hogy hosszan tartó megvonása halálos kimenetelű. Az alvás és az ébrenlét váltakozása az agykéreg aktivációjában bekövetkező változásokkal függ össze, amelyeket az ún. felszálló aktiváló rendszerek szabályoznak. Az egyik legfontosabb aktiváló rendszer a bazális előagy (BF)(Semba 2000). A BF az előagy alapján, a hipotalamusz előtt, a törzsdúcoktól ventrálsan elhelyezkedő, anatómiailag és neurokémiailag igen heterogén terület. A BF-ből monoszinaptikus kolinerg, GABA-erg és glutamérg vetület éri el az agykérget. A neuropeptidok szintén fontos regulátorai a kérgi aktivációnak. A különböző BF neuronok számos neuropeptidet expresszálnak, így neuropeptid Y-t (NPY), szomatosztatint (SOM), neurotenzint, galanint stb. Kevés információ áll azonban rendelkezésre ezen neuropeptidok alvás-ébrenléti, EEG-s és viselkedési hatásairól, illetve arról, hogy hogyan vesznek részt ezek a peptidok a kérgi aktiváció szabályozásában szerepet játszó BF neuronkörök működésében.

## 2. Célkitűzések

A disszertációban ismertetett kísérleteinkben a BF-ben jelen lévő neuropeptidok közül az NPY illetve a SOM vizsgálatát céloztuk meg. A SOM hatásait analógia, az oktreotid (OKTR) beadásán keresztül vizsgáltuk. Irodalmi adatok alapján tudjuk, hogy mind az NPY, mind az OKTR hatással van a kérgi EEG-re és az alvás-ébrenlétre, de csak kevésbé ismert, hogy ezekben a hatásokban pontosan milyen szerepet játszanak a BF-ben jelen lévő NPY- és/vagy SOM-tartalmú sejtek. Kérdéseink megválaszolásához mind akut, mind krónikus elektrofiziológiai vizsgálatokat végeztünk patkányokon. Ezeket a méréseket kiegészítettünk a spontán viselkedés elemzésével valamint standard szövettani festési és immunhisztokémiai eljárásokkal.

**Akut,** uretán-altatott patkányokkal végzett kísérleteinkben az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

1. Hogyan befolyásolja a BF-be injektált NPY és OKTR az agykérgi EEG-t altatott állatokban?
2. Milyen hatással vannak az NPY illetve OKTR injekciók a fájdalmas ingerre (fárokcsípés) bekövetkező kérgi aktivációra altatott állatokban?

**Krónikus**, természetes módon alvó-ébren levő, szabadon mozgó patkányok segítségével az alábbiakat vizsgáltuk:

3. Az NPY injekciók okoznak-e változást a patkányok spontán viselkedésében?
4. Hogyan befolyásolja a BF-be injektált NPY a különböző alvás-ébrenléti állapotokat?

### 3. Anyag és módszer

#### Akut kísérletek

Műtét. A 280 és 400 g közötti tömegű, felnőtt, hím Wistar patkányokat uretánnal elaltattuk (1.0-1.2 g/kg, i.p.) és a BF-be (A.: Br-1.30 mm; L.:  $\pm 2.8$  mm) mindkét oldalon boroszilikát üvegkapilláris kanült ültettünk be. Az EEG regisztráláshoz csavarelektrodákat ültettünk be a frontális (A: Br 2.0 mm, L 2.0 mm) és a parietális kéreg fölé (A: Br -4.5 mm, L 2.0 mm) mindkét oldalon.

Anyagbeadások. Egyoldali nyomás mikroinjekciókat (térfogat: 0.5  $\mu$ l, beadási sebesség: 0.25  $\mu$ l/perc) adtunk. Minden állat egy fiziológiás só és egy NPY/OKTR injekciót kapott random sorrendben. Az NPY-t hatását kettő (300 pmol/0.5  $\mu$ l, 500 pmol/0.5  $\mu$ l), míg az oktreotidét egy (500 nmol/0.5  $\mu$ l) dózisban teszteltük. Az anyagbeadásokkal kapcsolatosan teszteltük fájdalom ingerek (farokcsípések) EEG-s hatását is.

Elektrofiziológiai mérések. Az EEG jelet szűrtük (0.3-500 Hz) és erősítettük (10000X). A jeleket 200 Hz frekvenciával mintavételeztük és az adatokat a számítógép merevlemezén tároltuk a későbbi analízishez.

Adatelemzés. A nyers EEG egymásra következő 5 másodperces szakaszaiból gyors Fourier-transzformációval (FFT) teljesítményspektrumot számoltunk, majd ezeket átlagoltuk 1 perc hosszú szakaszokra. A teljesítményspektrumból integrált relatív teljesítményt számoltunk a delta (0-3 Hz), theta (3-9 Hz), alfa (9-16 Hz) és béta (16-48 Hz) sávokban, majd kiszámítottuk a kezelt és a kontroll oldal relatív teljesítményértékeinek hányadosát. A hányadosokat normalizáltuk a kontroll szakasz első farokcsípés előtti szakaszának értékeivel. A statisztikai szignifikanciát kétutas ANOVA-val és az azt követő Newman-Keuls poszt-hoc tesztekkel ellenőriztük.

Szövektan. Mind az akut, mind a krónikus kísérletek után szövettani feldolgozást végeztünk, hogy megállapítsuk a BF-be beültetett kanülok pozícióját. Az állatokat transzkardiálisan perfundáltuk 150 ml fiziológiás sóoldattal, majd 300-400 ml 4 %-os paraformaldehid-oldattal. A szűrcsatornákat tartalmazó régiókból fagyasztó mikrotómmal

vagy vibrotómmal 50 µm vastag koronális metszeteket vágunk. A különböző BF struktúrák pontos behatárolásához Nissl-festést végeztünk el, 1.5 %-os gallocianid oldat segítségével. A BF-be adott peptidek szétterjedési távolságának megállapításához tormaperoxidáz (HRP)-oldatot injektáltunk 0.5 µl-es térfogatban a substantia innominata területére. Az injekciót követően azonnal perfundáltuk az állatokat, hogy megelőzzük a peptid felvételét a sejtekbe. 3,3'-diaminobenzidin (DAB) segítségével láthatóvá tettük a peroxidáz reakciót. A HRP kb. 1000 µm sugarú körben terjedt szét az injekció helyétől számítva. Az OKTR-beadásos kísérleteink után kolin-acetiltranszferáz (ChAT) immunhisztokémiai vizsgálatokat is végeztünk a Nissl-festésen kívül.

A szövettani adatok feldolgozása. A szúrcsatornákat magába foglaló metszeteket egy kamerával felszerelt fénymikroszkóppal vizsgáltuk és fotóztuk. A szövettani kép alapján rekonstruáltuk a szúrcsatornákat és meghatároztuk a kanülök pontos lokalizációját. Ezután a sztereotaxikus atlasz számítógépes verziója segítségével (Paxinos G. and Watson 1998) bejelöltük a kanülök pozícióit.

### **Krónikus kísérletek**

Műtét. Felnőtt hím Wistar patkányokat nátrium-pentobarbitállal (Nembutal) elaltattunk, majd rozsdamentes acél csavarelektrodákat ültettünk be a frontális (Br 2.0; L 2.0) és a parietális kéreg (Br -4.5; L 2.0) fölé mindkét oldalon. Az EMG regisztrálásához teflonizált rozsdamentes acél elektrodákat szúrtunk be a nyakizmokba. Az elektrodok elvezetéseit egy miniatűr csatlakozóhoz forrasztottuk. A BF injekciókhoz rozsdamentes acél vezető kanüloket ültettünk be mindkét oldalon. A kanüloket és a csatlakozót kranioplasztikus cementtel rögzítettük a koponyán.

Elektrofiziológiai mérések. Az állatokat szabályozott megvilágítás mellett tartottuk (12 óra fény/12 óra sötét). Vízhez és élelemhez az állatok *ad libitum* férhettek hozzá. Mindkét oldalon fronto-parietális EEG-t regisztráltunk 22 és fél óra hosszúságban. A csavarelektrodok jelét saját tervezésű előerősítőkön vezettük át. Az EEG és EMG jeleket egy 32 csatornás erősítővel erősítettük (1000 X) és szűrtük (0.3 Hz-100 Hz). Az erősített jeleket folyamatosan digitalizáltuk és rögzítettük 102.4 Hz mintavételi frekvenciával.

Viselkedési felvételek. A patkányok viselkedéséről videófelvételeket készítettünk az anyagbeadásokat követő 4 órában. A videokazettákat a kísérletek befejeződése után betanított, ám az egyes anyagbeadások sorrendjét nem ismerő személyek értékelték ki egy általunk írt Excel programmal. Az állatok viselkedését a kiértékelést végzők a következő kategóriákba sorolták: nyugalom, mozgás, ágaskodás, önápolás, evés és ivás.

Kezelések. Kétoldali nyomás injekciókat adtunk a BF-be (térfogat: 0.5  $\mu$ l; sebesség: 0.25  $\mu$ l/min). Az NPY-t steril fiziológiás sóoldatban oldottuk, és 300 pmol/0.5  $\mu$ l vagy 500 pmol/0.5  $\mu$ l dózisban adtuk be. A bal oldal mindig fiziológiás só injekciót kapott, míg a jobb oldal vagy só (kontroll felvételnél) vagy valamelyiket a kétféle dózisú NPY-ból.

Adatelemzés. Elsőként kiszámoltuk az egymásra következő 5 másodperces EEG szakaszok teljesítményspektrumát egy általunk írt programmal. A spektrumból meghatároztuk az alacsony delta (0.5-2 Hz), a totál delta (0.5-4 Hz), a theta (4-10 Hz), az alfa (10-16 Hz), a béta (16-30 Hz), és a gamma (30-48 Hz) sávok teljesítményét. Kiszámítottuk a theta és delta teljesítményértékek hányadosát is. Az EMG teljesítményt integráltuk 5 és 48 Hz között.

Az alvásszakaszokat egy félautomata program segítségével osztottuk be a kontroll oldal EEG jele alapján. A paradox alvási szakaszokat manuálisan jelöltük ki a delta teljesítményértékek, a theta/delta hányados és az integrált EMG jel alapján. Az EEG-ben található lassú hullámok (delta, 0.5-4 Hz) mennyisége szorosan és inverz módon összefügg a kérgi aktiváció szintjével (Riekkinen, Jr. *et al.* 1990), így ez a paraméter jól használható az alvás-ébrenléti állapotok elkülönítésére. Ebből a célból előállítottuk a delta teljesítmény hisztogramjait a paradox alvási szakaszok mellőzésével, a kontroll felvételek alapján. Azok az 5 másodperc hosszú szakaszok, amelyek a 75 %-os percentil érték fölé estek a hisztogram alapján, mélyalvásként lettek definiálva. Az első, a második és a harmadik negyedbe eső szakaszokat aktív ébrenlétként, nyugodt ébrenlétként illetve felületes alvásként vettük figyelembe. A négy negyedet kijelölő delta teljesítményértékeket használtuk fel az alvásszakaszok azonosításához a többi felvételnél.

Statisztikai elemzés. Az alvási és a viselkedési adatokat egymást követő 30 perc hosszú blokkokban elemeztük. Az injekciók utáni első fél órát elhagytuk, mert ezt még befolyásolhatta az injekciós procedura hatása. A különböző viselkedési elemekkel és alvás-ébrenléti állapotokkal töltött időt összegeztük az egymásra következő fél órás időszakokban és a teljes időszak százalékában fejeztük ki. Meghatároztuk az egyes alvás-ébrenléti szakaszok számát is. A statisztikai szignifikanciát kétutas kevert elrendezésű ANOVA-val (split-plot analízis) ellenőriztük.

## 4. Eredmények (tézisek)

A célkitűzésekben felsorolt kérdések megválaszolására szolgáló kísérleteink az alább eredményeket szolgáltatták:

### 1. Hogyan befolyásolja a BF-be injektált NPY és OKTR az agykérgi EEG-t uretán-altatott állatokban?

Akut, uretán-altatott patkányokkal végzett kísérleteinkben megmutattuk, hogy mind az NPY, mind a SOM-analóg OKTR szignifikáns változásokat okoz az ipszilaterális oldal EEG-jében.

Mindkét NPY dózis (300, illetve 500 pmol/patkány) szignifikánsan megnövelte a relatív EEG teljesítményt a delta (0-3 Hz) sávban, míg a theta (3-9 Hz), alfa (9-16 Hz) és a béta (16-48 Hz) sávban szignifikáns csökkenés volt látható. A legnagyobb változások a béta (16-48 Hz) frekvenciasávban következtek be. A legerősebb hatások a peptid injekciója utáni 20. és 30. perc között jelentkeztek. A peptid hatása függött a narkózis mélységétől, mivel narkózis mély szintje esetén nem jelentkeztek szignifikáns változások az EEG-ben.

Az OKTR injekciók (500 nmol/patkány) az alfa (9-16 Hz) és a béta (16-48 Hz) frekvenciasávokban okozott szignifikáns változásokat. A delta (0-3 Hz) illetve a theta (3-9 Hz) tartományban megfigyelhető tendenciózus növekedés nem volt statisztikailag szignifikáns.

Mindkét peptid esetében feltételezhető, hogy hatásuk tovább tartott, mint a regisztrálás időtartama (45 perc az injektálás után), mivel a regisztrációs periódus végén még szignifikáns változások voltak láthatóak az EEG-ben.

### 2. Milyen hatással vannak az NPY illetve OKTR injekciók a fájdalmas ingerre (farokcsípés) bekövetkező kérgi aktivációra altatott állatokban?

Az NPY hatását tesztelő kísérleteinkben a fájdalmas inger minden egyes esetben 5-10 másodpercig tartó kérgi aktivációt okozott mindkét oldalon. Az NPY és kontroll (só) injekciót kapott féltekék aktivációja között kis különbség volt: az NPY-injektált oldal EEG-je kevesebb gyors hullámot tartalmazott a farokcsípés kiváltotta kérgi aktivációkor.

Az OKTR hatását tesztelő kísérletsorozatunkban az inger hatására, valószínűleg a narkózis mély szintje miatt, az esetek egy részében nem következett be aktiváció. Azokban az esetekben, amikor a farokcsípés hatásos volt, szemmel láthatóan nem különbözött az OKTR-injektált és a kontroll féltekék aktivitása.

### **3. Az NPY injekciók okoznak-e változást a patkányok spontán viselkedésében?**

Krónikus, szabadon mozgó patkányokkal végzett kísérleteink eredményei alapján a BF-be injektált NPY hatással van a spontán viselkedésre. Az anyagbeadások hatására nem jelentek meg abnormális (például sztereotip) viselkedésmintázatok. Az NPY enyhe-közepes szintű viselkedési változásokat okozott, amelyek gyakran a  $p < 0.05$  szignifikanciaszint alatt maradtak.

A nyugalmi állapot mennyisége jellegzetes változást mutatott mind a kontroll, mind az NPY-kezelés felvételekben. Ez alapján a beadást követő 4 órás időszakban három, egymást követő szakaszt definiáltunk. Az első szakaszban (2. félóra) az aktív viselkedési elemek (mozgás, ágaskodás, önápolás) magas szintet értek el. A második szakaszban (3. és 4. félóra) az aktivitási szint lecsökkent, az alvás mennyisége megnőtt. A harmadik szakaszban (5. és 6. félóra) újból megnőtt az aktív viselkedési elemek (önápolás, evés, ivás) mennyisége. A két különböző NPY dózis különböző, gyakran ellentétes viselkedési változásokat okozott. Ez a tendencia megfigyelhető volt az alvási adatokban is.

### **4. Hogyan befolyásolja a BF-be injektált NPY a különböző alvás-ébrenléti állapotokat?**

Krónikus, szabadon mozgó patkányok segítségével kimutattuk, hogy a BF-be injektált NPY szignifikáns változást okoz az alvás-ébrenlétben. A három, egymást követő szakasz, amelyeket a viselkedési változások alapján definiáltunk, részben megfigyelhető volt az alvás-ébrenlétben is. Az NPY hatására az alvás-ébrenlét közepes mértékben változott. Az 1. szakaszban viselkedési aktiváció volt látható, amely során az ébrenlét mennyisége nőtt, míg a mélyalvás csökkent. A 2. szakaszban a viselkedési aktiváció elmúlt. Ez a változás azonban kevésbé volt egyértelmű az alvás-ébrenlétben. Az ébrenlét (az aktív, a nyugodt és az összesített is) enyhe, nem-szignifikáns emelkedést mutatott a 3. félórában, míg csökkenést a 4. félórában. A mélyalvás és az összesített lassú hullámú alvás nem szignifikánsan csökkent a 3., és növekedett a 4. félórában. A magasabb dózis szignifikánsan növelte a paradox alvás mennyiségét a 4. órában. A 3. szakaszban az ébrenlét (aktív, nyugodt és összesített is) megnövekedett, míg az alvás (felületes, mély, összesített lassú hullámú és a paradox is) csökkent. A 3. szakaszt követően az alvás csökkent és az ébrenlét fokozódott egészen a világos fázis végéig, tekintet nélkül a kezelésre. A megfigyelt alvás-ébrenléti változások az egyes szakaszok számának a növekedéséből eredtek, az NPY injekciók nem befolyásolták az egyes alvás-ébrenléti epizódok hosszát.

## 5. Következtetések

1. Adataink alapján arra következtethetünk, hogy a BF-be injektált NPY és OKTR feltételezhetően a kolinerg sejteken keresztül lehet hatással a kérgi EEG-re. Ezt a hipotézist anatómiai adatok is alátámasztják. A BF-ben ugyanis SOM-tartalmú rostokat és a helyi SOM neuronok axonjait a kolinerg sejtek sejttestjének és proximális dendritjeinek a közvetlen közelében figyelték meg. Hasonlóan, NPY tartalmú rostok végződnek kolinerg sejteken a BF-ben (Zaborszky and Duque 2000). Az NPY és SOM tartalmú neuronok feltételezhetően GABA-t is tartalmaznak és ezek a sejtek gátló interneuronként szerepelhetnek a helyi neuronkörökben. Az OKTR hatását tesztelő kísérleteinkben a kolinerg sejtek jelenlétét a BF-be helyezett kanül környékén ChAT immunhisztokémia segítségével ellenőriztük. A BF kolinerg sejtjei erős GABA-erg (Zaborszky *et al.* 1986) kontroll alatt állnak, amelynek egyik forrását a peptiderg interneuronok jelenthetik. A SOM pre- és posztzinaptikus mechanizmusokkal egyaránt hatással lehet a kolinerg sejtek működésére. *In vitro* a SOM preszinaptikusan gátolta mind a GABA, mind a glutamát felszabadulást a BF kolinerg neuronjain (Moriyama and Zaborszky 2006). A GABA-felszabadulás gátlása sst2 receptorokon át történik, amelyekhez az OKTR a legnagyobb affinitással kötődik. A beadott OKTR tehát preszinaptikusan csökkenthette a GABA-felszabadulást a kolinerg sejteken, ami aktivációt jelenthet. Posztzinaptikusan viszont a SOM, illetve az OKTR hiperpolarizálhatja ezeket a neuronokat. A bonyolult SOM-kolinerg interakciók megmagyarázhatják az OKTR beadása utáni komplex EEG-s változásokat. Az NPY esetében hasonlóan bonyolult interakciók állhatnak a hatások hátterében, de ezekre a BF területén még nincsenek kísérletes adatok.

Az injektált peptidek hatása hosszan tartó volt, és az NPY esetében viszonylag lassan bontakozott ki. Ez megfelel annak az elképzelésnek (Hokfelt *et al.* 2000), hogy a principális transzmitter (jelen esetben a GABA) a gyors és gyorsan eliminálódó hatásokat közvetíti, míg a neuropeptidek felszabadulása lassabb és tartósabb hatású.

2. A peptidek BF-be történő beadása nem befolyásolta a fájdalmas inger agykéregbe való bejutását. Ez arra utal, hogy egyéb felszálló rendszereken keresztül az információ eljuthatott a talamokortikális és/vagy a bazalo-kortikális neuronkörökhöz, amelyek hatással vannak a kérgi EEG-re.



3. Adataink szerint a BF-be adott NPY injekciók globális módon változtatták meg a kérgi aktivációt és az arousal-t, de az így kialakult, fokozott arousal-al járó állapot nem járt együtt fokozott lokomócióval. Mivel abnormális (például sztereotíp) viselkedésformákat nem tapasztaltunk, feltételezhető, hogy ezek létrejöttében a BF NPY tartalmú neuronjai nem játszanak szerepet.

4. Akut kísérleteink eredményei alapján arra számítottunk, hogy az NPY injekciók hatására az ébrenléttel töltött idő csökkenni, míg az alvással töltött növekedni fog, hiszen altatott patkányokban az NPY megnövelte az EEG lassú hullámainak a mennyiségét. Ezzel ellentétben, az észlelt változások komplexebbek voltak. Az ébrenlét tendenciaszerűen fokozódott és az ébrenléttel összefüggő viselkedési elemek gyakorisága megnőtt, különösen a kisebb NPY dózis esetében.

Szabadon mozgó állapotokban a BF jóval aktívabb, mint az uretánnal elaltatottakban. Irodalmi adatok szerint az NPY számos neurotranszmitter felszabadulását modulálhatja preszinaptikus mechanizmusokon keresztül, így például a GABA-ét (Martin 2002). Mivel a BF kolinerg sejtjei erős GABA-erg kontroll alatt állnak, az ebből eredő gátlás erősebb aktívabb állapotok alatt (Sarter and Bruno 1994). Így tehát a kolinerg sejtek diszinhibíciója megmagyarázhatja az ébrenlét növekedését, míg a nagyobb dózis gyengébb hatása és a lassú EEG-s hullámtevékenység fokozódása altatott állatban egy ellenkező, a kolinerg sejtekre irányuló direkt hatásnak tulajdonítható.

Eredményeinket összefoglalva arra következtethetünk, hogy az NPY és a SOM lényeges szerepet játszik a BF neuronköreiben. Az NPY beadása a BF-be hatással volt a kérgi EEG-re, az alvás-ébrenlétre és a spontán viselkedésre is. A SOM-analóg OKTR a BF-be injektálva szignifikáns változásokat okozott az EEG-ben. Az általunk vizsgált peptidek feltételezhetően a BF GABA-t is tartalmazó interneuronjaiban expresszálódnak. Bár kísérleteink direkt bizonyítékot nem szolgáltatnak rá, de adataink alapján valószínűnek tűnik, hogy az NPY és a SOM a BF kolinerg sejtjein keresztül lehet hatással a kérgi aktivációval összefüggő funkciókra. Ezek a peptidek feltételezhetően mind pre-, mind posztzinaptikus mechanizmusokkal képesek befolyásolni a BF egyik, lényeges kimenetét adó „principális” sejt típusát, a kolinerg neuronokat. Más sejt típusok (például a kéregre vetülő BF glutamaterg sejtek) szerepe sem zárható ki. Számos alapvető kérdés azonban még nyitott a két peptid BF-beli szerepével kapcsolatban, amelyeket a jövőbeli vizsgálatok fognak megválaszolni.

## 6. A tézisekben idézett irodalom

- Hokfelt, T., Broberger, C., Xu, Z. Q., Sergeev, V., Ubink, R., and Diez, M. (2000) Neuropeptides--an overview. *Neuropharmacology* **39**, 1337-1356.
- Martin, J. R. (2002) Neuropeptide Y potentiates the pressor response evoked by carbachol administration into the posterior hypothalamic nucleus of conscious rat. *Brain Res* **949**, 79-87.
- Momiyama, T. and Zaborszky, L. (2006) Somatostatin presynaptically inhibits both GABA and glutamate release onto rat basal forebrain cholinergic neurons. *J Neurophysiol*.
- Paxinos G. and Watson, C. (1998) *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Academic Press: London.
- Riekkinen, P., Jr., Sirvio, J., Hannila, T., Miettinen, R., and Riekkinen, P. (1990) Effects of quisqualic acid nucleus basalis lesioning on cortical EEG, passive avoidance and water maze performance. *Brain Res Bull* **24**, 839-842.
- Sarter, M. F. and Bruno, J. P. (1994) Cognitive functions of cortical ACh: lessons from studies on trans-synaptic modulation of activated efflux. *Trends Neurosci* **17**, 217-221.
- Semba, K. (2000) Multiple output pathways of the basal forebrain: organization, chemical heterogeneity, and roles in vigilance. *Behav Brain Res* **115**, 117-141.
- Zaborszky, L. and Duque, A. (2000) Local synaptic connections of basal forebrain neurons. *Behav Brain Res* **115**, 143-158.
- Zaborszky, L., Heimer, L., Eckenstein, F., and Leranth, C. (1986) GABAergic input to cholinergic forebrain neurons: an ultrastructural study using retrograde tracing of HRP and double immunolabeling. *J Comp Neurol* **250**, 282-295.

### Publikációk a dolgozat témaköréből:

Tóth A, Hajnik T, Záborszky L, Détári L. Effect of basal forebrain neuropeptide Y administration on sleep and spontaneous behavior in freely moving rats. *Brain Res Bull*. 2007, 72(4-6):293-301.

Tóth A, Záborszky L, Détári L. EEG effect of basal forebrain neuropeptide Y administration in urethane anaesthetized rats. *Brain Res Bull*. 2005, 66(1):37-42.

### A doktori értekezés témájához nem kapcsolódó publikációk:

Szentgyörgyi V, Balatoni B, Tóth A, Détári L. Effect of cortical spreading depression on basal forebrain neurons. *Exp Brain Res*. 2006, 169(2):261-5.

Kantor S, Jakus R, Molnar E, Gyongyosi N, **Toth A**, Detari L, Bagdy G. Despite similar anxiolytic potential, the 5-hydroxytryptamine 2C receptor antagonist SB-242084 [6-chloro-5-methyl-1-[2-(2-methylpyrid-3-yloxy)-pyrid-5-yl carbamoyl] indoline] and chlordiazepoxide produced differential effects on electroencephalogram power spectra. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005, 315(2):921-30.

Szegedi V, Bárdos G, Détári L, **Tóth A**, Banczerowski-Pelyhe I, Világi I. Transient alterations in neuronal and behavioral activity following bensultap and fipronil treatment in rats. *Toxicology*. 2005, 214(1-2):67-76